UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950-1951. — N° 150

L'HORMONE MÉLANOTROPE PENDANT LA GROSSESSE

SA RECHERCHE - SON DOSAGE - SA NATURE

(Travail du Laboratoire de la Clinique obstétricale)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 27 juillet 1951

PAR

Pierre-Léon-Jules SEIGLAN

Ancien Externe des Hôpitaux.

Né à SAINT-GAUDENS (Haute-Garonne), le 7 octobre 1924.

Examinateurs de la Thèse

MM. RIVIÈRE, professeur	*Président.*	
MAGENDIE, professeur		
MAHON, professeur agrégé.....	*Juges.*	
CHASTRUSSE, professeur agrégé.		

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1951

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536508_0044

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950-1951. — N° 150

L'HORMONE MÉLANOTROPE PENDANT LA GROSSESSE

SA RECHERCHE - SON DOSAGE - SA NATURE

(Travail du Laboratoire de la Clinique obstétricale)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 27 juillet 1951

PAR

Pierre-Léon-Jules SEIGLAN

Ancien Externe des Hôpitaux.

Né à SAINT-GAUDENS (Haute-Garonne), le 7 octobre 1924.

Examinateurs de la Thèse

MM. RIVIÈRE, professeur ..... *Président.*
MAGENDIE, professeur .....
MAHON, professeur agrégé..... *Juges.*
CHASTRUSSE, professeur agrégé.

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6
—
1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN HONORAIRE : M. DUPÉRIÉ.

DOYEN : M. PORTMANN.

ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBOEUF.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
id.	CREYX.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique chirurgicale	MASSÉ.	Clin. des maladies infectieuses	N...
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Chimie biologique et médicale	TAYEAU.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie	VILLEMIN.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Anatomie générale et histologie.	MAYER.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIÉCHAUD.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Médecine légale et du Travail.	DERVILLÉE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Chimie	CHELLE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Matière médicale	GOLSE.	Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.
Pharmacie	VITTE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	Thérapeutique	BROUSTET.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : M. MESNARD (Pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales). — DUFOUR (Anatomie).
BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.	Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	SARIC.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id.	DUBARRY.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	F.-J. TRAISSAC	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
id.	BERGOUIGNAN.	Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
id.	LENG-LEVY.	Méd. légale et méd. du Travail.	L'ÉPÉE.
Chirurgie générale	POUYANNE.	Electroradiologie	LACHAPÈLE.
id.	LAUMONIER.	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.
id.	CHAVANNAZ.	Urologie	LANGE.
Obstétrique	MAHON.		
Obstétrique	CHASTRUSSE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	DUFOUR.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Accouchements	CHASTRUSSE.	Organographie et Physiol. végét.	TEMPERE.
Puériculture	VERGER.	Chimie biologique	NEUZIL.
id.	PERY.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	id.	VILLAR.
	COUSTOU.	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Anatomie	RIGAUD.	Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.
Chimie minérale	BABIN.		
Cryptogamie	LAUBIE.		
Médecine légale	L'EPEE.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK

A MES PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

AUX MAITRES QUI M'ONT FORME

A MES AMIS DE L'ACTION CATHOLIQUE

A Monsieur le Docteur J.-L. JAUBERT

Chef adjoint de Clinique obstétricale
chargé de la direction du Laboratoire.

Ses conseils amicaux nous ont guidé dans ce travail. Nous l'en remercions vivement.

A Madame BARGE et Mademoiselle M.-T. PIÉCHAUD

Laborantines dévouées.

Avec nos remerciements pour toute l'aide apportée.

A Monsieur le Docteur SOUMIREU-MOURAT

Ancien Interne des Hôpitaux,
Chef de Clinique obstétricale.

Que nous remercions pour sa grande bonté et de ses conseils si appréciés.

A Mademoiselle SÉQUÉ

Première Maîtresse Sage-Femme.

Nous lui avons une particulière reconnaissance de nous avoir fait bénéficier de sa grande expérience.

A MESDAMES LES MAITRESSES SAGES-FEMMES
ET SAGES-FEMMES ASSISTANTES

A MES CAMARADES ET AMIS
DE LA CLINIQUE D'ACCOUCHEMENTS

A MES MAITRES DE L'ECOLE PREPARATOIRE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE POITIERS
(1943-1945.)

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

STAGE

1945. Monsieur le Professeur FONTAN.

EXTERNAT

1946. Monsieur le Professeur MAGENDIE.
Monsieur le Docteur F. LEURET.
1947. Monsieur le Professeur agrégé DESPONS
Monsieur le Professeur PAPIN.
1948. Monsieur le Professeur AUBERTIN.
Monsieur le Docteur LARTIGAUT.
1948-1950. Monsieur le Professeur RIVIÈRE.

A Monsieur le Professeur agrégé L. CHASTRUSSE

Assistant des Hôpitaux.

Dont l'enseignement et les avis nous sont particulièrement précieux.

A Monsieur le Professeur agrégé R. MAHON

Accoucheur des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Dont l'enseignement nous a toujours vivement intéressé.

A Monsieur le Professeur J. MAGENDIE

Professeur de Clinique gynécologique,
Chirurgien des Hôpitaux,
Croix de guerre.

En le remerciant respectueusement de son enseignement et de l'accueil bienveillant que nous avons toujours reçu à la Clinique gynécologique.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. RIVIÈRE

Professeur de Clinique d'accouchements,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Mon cher Maître,

Comment vous exprimer toute ma reconnaissance pour l'enseignement si élevé que vous nous donnez, pour la bienveillance et la sollicitude dont vous nous comblez.

Veuillez trouver ici un modeste témoignage de ma gratitude.

L'HORMONE MÉLANOTROPE
PENDANT LA GROSSESSE
SA RECHERCHE - SON DOSAGE - SA NATURE

INTRODUCTION

Le Laboratoire de la Clinique obstétricale de Bordeaux utilise depuis 1947 comme test biologique de grossesse la réaction des mélanophores chez la grenouille hypophysectomisée (*Rana esculenta*).

La thèse de Rives (Bordeaux, 1947) succédant aux travaux de Servantie, Cambar, Moretti et Bonnal (1946-1947) fournit une étude très documentée de cette réaction comme test de grossesse.

Son emploi dans la pratique courante, alors qu'il s'agit de résoudre les difficultés de la clinique, a pleinement confirmé l'expérimentation de base.

La biologie n'est certes pas infaillible, nous en avons senti les limites. Cependant, la réaction des mélanophores nous a donné toute satisfaction en raison de ses qualités de sûreté et de rapidité, de sensibilité et de spécificité, de simplicité et de bon marché.

Depuis 1949, nous utilisons également, soit seul, soit associé à elle, le test de la spermatogénèse chez la grenouille mâle entière. Les résultats obtenus sont excellents. Le temps de l'hypophysectomie est supprimé, donc maximum de simplicité; cependant, la sensibilité de ce test nous a paru un peu

moindre. Aussi, pour les dosages, sommes-nous restés fidèles à la réaction des mélanophores chez la grenouille hypophysectomisée.

Le principe mélanotrope apparaît bien comme un témoin constant de la gestation chez la femme. Son taux est parallèle à celui des hormones gonadotropes, dont la spécificité paraît à priori plus orthodoxe.

Quels sont les rapports de ces deux principes hormonaux, quelle signification peut-on attacher à l'existence chez la femme enceinte, et peut-être chez la femme normale, en quantité bien moindre alors, de l'hormone mélanotrope ? Ce sont là des questions pour lesquelles les réponses restent à trouver. On touche ici sans doute aux problèmes si vastes, si importants, de l'équilibre endocrinien de la gestation.

Le biais de l'hormone mélanotrope ne serait-il pas la voie qui mènera à des découvertes dans ce domaine ?

Nous présentons notre travail de la manière suivante :

I. — La réaction des mélanophores. Historique.

II. — L'animal réactif : *Rana esculenta*.

III. — Utilisation de la réaction des mélanophores comme test de grossesse. Résultats. Comparaison avec le test de la spermatogénèse.

IV. — Dosage de l'hormone mélanophoro-dilatatrice. Application en clinique.

V. — Le principe mélanotrope. Rappel historique. Faits personnels. (Nous signalerons surtout ce qui nous paraît pouvoir constituer la base de travaux ultérieurs.)

Ce travail n'a pas la prétention d'épuiser le sujet, ni de rapporter tous les faits connus. Nous nous proposons surtout de donner les résultats de notre expérience personnelle. Pour le reste, nous prions le lecteur de se reporter aux travaux cités.

I

LA REACTION DES MELANOPHORES — HISTORIQUE

La présence dans le derme de la grenouille de mélanophores, cellules pigmentaires dont les modifications entraînent (1) les changements de couleur de la peau, est connue depuis un peu moins d'un siècle (Lister, 1857; Muller, 1860).

Mais les premiers travaux qui attirèrent l'attention des chercheurs sur les modifications des cellules pigmentaires sont ceux de Smith, d'une part, et d'Allen (1916), d'autre part. Ces auteurs répètent l'ablation de l'ébauche buccale de la pituitaire chez le têtard qu'avait pratiquée Adler (1911) sans s'être préoccupé des effets de l'intervention sur les cellules pigmentaires. Ils signalent la rétraction rapide des mélanophores après l'hypophysectomie (en plus des modifications générales et métaboliques).

D'autres auteurs, Atwell (1919), Swingle (1921), Hogben et Winton (1922), Houssay et Ungar (1924), etc., confirment ces résultats chez la grenouille adulte et font ressortir le rôle de l'hypophyse dans la dilatation des mélanophores. L'hypophysectomie entraîne la contraction des mélanophores chez les batraciens et chez certains poissons (Veil et May, 1937). Les implantations et les injections par les voies les plus diverses d'extraits hypophysaires — hypophyses de grenouilles ou de mammifères — aboutissent à une expansion des mélanophores.

Si certains auteurs insistent sur le rôle exclusif ou au

(1) On a trouvé dans la peau de la grenouille d'autres chromatophores : *mélanophores épidermiques* à pigment noir, très rares, très grêles; *cantho-phores* et *guanophores*, cellules à pigments jaune ou rouge, dont le rôle reste très effacé et ne nous intéresse pas.

moins prépondérant du lobe intermédiaire dans l'action de la pituitaire sur les cellules pigmentaires, des résultats positifs ont été obtenus avec le lobe antérieur et le lobe postérieur d'animaux qui ont ou qui n'ont pas de lobe intermédiaire.

Aussi, la sécrétion de l'hormone mélanotrope par ce lobe intermédiaire, quoique reconnue par de nombreux auteurs, Atwell, Allen, Houssay et Ungar, Zondeck et Krohn, qui parlent d' « intermédine » (1932), Collin et Florentin, n'est pas limitée par tous à un seul lobe. Collin et Drouet admettent la sécrétion d'intermédine dans le lobe antérieur par les cellules principales qu'on retrouve dans tous les lobes glandulaires, surtout dans l'intermédiaire. Le problème de l'origine de l'intermédine relève ainsi de l'histologie du complexe hypophyso-pituitaire. C'est dire qu'il n'est pas encore résolu avec certitude. Mais les discussions dont nous venons de rapporter les grandes lignes expliquent que Collin et Drouet (1933-1935). Jores et Helbrun (1933), cherchant une application clinique de la réaction des mélanophores, en font un test du fonctionnement hypophysaire. Pour eux, « la sécrétion du principe mélanophoro-dilatateur est significative de l'activité de l'hypophyse *in toto* ». C'est une fonction de base de la glande pituitaire dont on peut se rendre compte par la réaction des mélanophores chez la grenouille (1).

Ils pensent mettre en évidence par l'injection d'urine dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille les états d'hyperfonctionnement hypophysaire. Mais ces auteurs aboutissent à des résultats que les conditions d'expérience rendent faux : les animaux qu'ils emploient ont leur hypophyse.

C'est le mérite de Konsuloff (1934) d'avoir montré la nécessité de l'hypophysectomie pour l'utilisation valable du test de mélanophore-dilatation.

Les auteurs précédents avaient rapporté des réactions posi-

(1) Signalons que Collin et Drouet ont également utilisé le test érythrophorique chez le vairon. Cette réaction à caractère sexuel est mal connue, sa spécificité est discutée. Nous n'en avons aucune expérience.

tives dans les cas les plus divers. Konsuloff ne l'obtient qu'avec de l'urine de femme enceinte. D'après lui, la réaction est un test de grossesse rapide et sûr. Mais, par la suite, la spécificité du test est critiquée par Jores (1936), qui prétend obtenir des réactions positives par l'action directe sur le mélanophore de nombreuses substances contenues dans l'urine.

Shen (1939) signale également une action similaire de divers produits (éther, chloroforme), mais admet que l'hypophyse est le relai habituel des incitations dilatatrices.

L'école d'Aberdeen, avec Hogben, puis Landgrebe et Waring, poursuivent cependant l'étude de la réaction des mélanophores chez le crapaud *Xenopus Laevis*, moins fragile que la grenouille.

Jeanneney, Servantie, Hirtz et Bentéjac (1938-1939) émettent un avis semblable à celui de Konsuloff. S'appuyant sur le caractère hypophysaire du test, ils affirment la nécessité de l'hypophysectomie pour se trouver dans des « conditions d'expérience toujours semblables, aucun élément n'agissant plus alors sur les mélanophores, qui restent rétractés ». Car « l'hypophyse est le facteur principal, la plaque tournante des réflexes mettant en jeu la mélanophoro-dilatation ».

Ces conclusions s'accordent avec celles de Stutinsky (thèse Paris, 1939), qui, étudiant l'histo-physiologie hypophysaire des Batraciens, fait une étude très poussée des *Corrélations opto-pituito-mélanocytiques chez la grenouille*.

En 1944, de Bourgraaf et Dingemanse reprennent l'emploi du test de Konsuloff en clinique.

Indépendamment de ceux-ci et presque au même moment, Servantie, Cambar, Moretti et Bonnal (1945-1947), puis Rives, dans sa thèse (Bordeaux, 1947), assurent à la réaction des mélanophores une place de choix dans l'arsenal des tests biologiques courants.

La réaction des mélanophores chez *Rana esculenta* apparaît comme un test de grossesse dont la sûreté, la spécificité, rendent l'emploi pratique.

Mighorst, Stolte, De Roo et Creutzberg (1949), obtiennent des résultats semblables à ceux des autres auteurs. Ils cherchent à éclairer le problème de l'hormone mélanotrope. Nous discuterons leurs hypothèses plus loin.

Réaction hypophysaire, test de grossesse, curiosité biologique, tels pourraient être schématisés les aspects différents de l'étude de la fonction d'homochromie mobile, c'est-à-dire de la mise en action de ce système mimétique dont sont pourvus les batraciens.

Au fur et à mesure du progrès dans la connaissance de la physiologie de la réaction des mélanophores, est apparue la nécessité absolue de l'hypophysectomie pour avoir un test valable.

Les essais de l'emploi de la réaction comme test du fonctionnement global hypophysaire, comme Jeanneney, Servantie, Hirtz et Bentéjac l'envisageaient particulièrement, ont échoué.

Son caractère restreint de test de grossesse a seul été utilisé.

Des progrès dans la concentration de l'hormone mélanotrope permettront peut-être, dans l'avenir, d'envisager une utilisation plus large.

II

L'ANIMAL REACTIF : *RANA ESCULENTA*

C'est chez la grenouille que la réaction des mélanophores s'observe le plus commodément. Les deux espèces les plus répandues dans ce pays sont *Rana temporaria*, la rainette rousse des prés, et *Rana esculenta*, la grenouille verte des marais.

La première est peu résistante en capitivité. Bien que connaissant ce fait, signalé par Bentéjac et depuis par d'autres auteurs, nous avons essayé, en période de pénurie, d'utiliser des animaux de cette espèce, mais en vain : ces grenouilles succombent très rapidement, même non opérées. Peut-être leurs conditions de vie étant différentes de celles des grenouilles des marais, ces rainettes rousses devraient-elles être traitées différemment, conservées en « terrarium », comme des crapauds. Nous n'avons pu étudier le problème de conservation pour cette espèce de grenouille, faute de la place nécessaire et d'une installation adéquate. La question présenterait un intérêt, car la rainette rousse se trouve encore dans les prés à l'automne, alors que la grenouille verte a disparu, et elle apparaît de même la première au printemps, surtout si les froids de l'hiver n'ont pas été trop rigoureux.

Comme Rives, nous avons donc employé la grenouille des marais, *Rana esculenta*.

Le problème de l'approvisionnement en animaux, quoique moins important que celui de leur conservation, mérite quelque attention. Le plus commode est d'entrer en rapport avec un marchand de grenouilles qui acceptera de les fournir vivantes, ou avec un pêcheur propriétaire d'une petite mare

colonisée par ces batraciens. Leur capture est alors relativement facile. La pêche dans les marais présente au contraire bien des difficultés. Des amateurs la pratiquent, mais peu de professionnels; et, dans la plupart des cas, la grenouille est blessée par l'hameçon ou le grappin qui a servi à la prendre, le fil ou le chiffon rouge jouant seulement le rôle d'appât. La capture par filet posé de nuit auprès d'une source lumineuse serait, paraît-il, fort productive. Mais c'est là braconnage. Il faut savoir, en effet, que la pêche à la grenouille est réglementée elle aussi.

Voici du reste l'histoire rapportée par un journal quotidien de la capitale bien connu pour le sérieux de ses informations :

« Un pharmacien poitevin avait besoin chaque mois d'une douzaine de grenouilles qui lui servaient à établir les diagnostics biologiques de grossesse. Il sollicita donc, l'an dernier, l'autorisation de pêcher ses batraciens en tous temps, y compris ceux où la pêche est close.

» L'Administration la lui accorda. Mais notre homme se crut, du même coup, autorisé à déléguer ses modestes pouvoirs à un garçon de laboratoire, qui s'en fut, un beau soir, battre les marais à sa place.

» Or, le pharmacien, respectueux des formes, a renouvelé cette année les mêmes démarches.

» Dans une grande lettre officielle, le conservateur des Eaux et Forêts, « avant de faire des propositions dans ce » sens », lui demande avec gravité de « s'engager, cette fois, » à utiliser personnellement l'autorisation qui est susceptible » de lui être accordée ».

» Sans cela, pas de grenouilles !

» Et pas de diagnostics !

» Le pharmacien s'indigne et trouve que c'est une curieuse bureaucratie qu'une bureaucratie qui fait tant d'histoires pour 24 grenouilles, puisque l'interdiction légale ne sévit que du 17 avril au 15 juin.

» Mais je trouve, moi, que c'est un pays bien ancré dans

ses traditions d'honnêteté et de respect, que le pays dont les citoyens entrent en combat singulier avec l'administration au lieu d'envoyer simplement un gamin agiter dans l'eau un brin d'étoffe rouge.

» Après lui avoir recommandé, cela va de soi, de se méfier du garde champêtre.

» Georges Ravon. »

(Dans *Le Figaro*, mai 1951.)

Pour nous, la question de l'approvisionnement pendant la bonne saison a été résolue par un marché passé avec une marchande de poissons et grenouilles des Halles. L'impossibilité d'obtenir des animaux pendant la saison d'hibernation nous a fait essayer de conserver des grenouilles en les mettant dans des conditions de captivité compatibles avec une survie prolongée. Un terrarium nous a paru remplir au mieux les conditions naturelles de vie de nos batraciens : de la vase, des plantes aquatiques, un peu d'eau renouvelée de temps en temps. Mais la température ambiante joue un rôle certain; nos installations n'ont peut-être pas assez tenu compte du fait que la grenouille prend ses quartiers d'hiver pour se mettre à l'abri des basses températures, qui la tuent.

En temps ordinaire, la grande résistance de *Rana esculenta* lui permet de s'accommoder de conditions un peu sommaires de captivité : séjour dans des récipients à fond plat où coule un filet d'eau, eau de la ville désinfectée (?), que les humains eux-mêmes trouvent nauséabonde; pas de nourriture, peu de lumière; enfin, une existence de bagnards.

Certains auteurs rapportent qu'ils nourrissent leurs grenouilles avec des insectes ou des vers : elles s'y jetteraient avidement. Nous n'avons rien observé de semblable. Nous avons essayé de gaver quelques animaux. L'échec a été total. Ceux-ci sont morts très rapidement.

Si nous parlons longuement de la question de la conservation des animaux, c'est qu'elle nous semble primordiale. Nous en avons fait l'expérience involontaire. Pendant deux

hivers, la mortalité du cheptel amphibien a arrêté notre activité.

Même pendant la bonne saison, il y a une mortalité imputable quelquefois au transport et à la conservation défectueuse par le fournisseur, mais surtout importante à la période du frai. D'autre part, on note une morbidité après trois semaines à un mois de captivité, surtout chez les animaux ayant servi plusieurs fois. Les grenouilles présentent de l'œdème, une résorption ralentie des liquides injectés, des ulcérations de la peau... Ces troubles circulatoires doivent faire rejeter l'animal atteint; ils peuvent être à l'origine de fausses réactions négatives dont nous reparlerons plus loin.

Un certain nombre d'animaux, néanmoins, résistent fort longtemps : plusieurs mois. Et, au total, on peut dire que la grenouille *Rana esculenta* présente comme animal réactif de grandes qualités : bon marché, conservation d'autant plus facile et plus prolongée qu'on s'attachera à rendre les conditions de vie pas trop anti-naturelles, résistance aux infections, manipulations faciles, etc.

Nous employons des animaux de taille petite et moyenne, de poids compris entre 10 et 30 grammes. Au-dessous, la fragilité augmente; au-dessus, ce sont les difficultés opératoires : os plus dur, muqueuse pharyngienne plus épaisse, formant des bourrelets et venant recouvrir le champ opératoire, hémorragie plus importante...

Pour le test des mélanophores, le sexe ne joue aucun rôle. On obtient chez la grenouille mâle hypophysectomisée depuis peu une émission de spermatozoïdes (test de Galli-Mainini) en même temps que la dilatation des mélanophores. Mais bientôt l'atrophie testiculaire succédant à l'hypophysectomie (Burgos, 1949), l'émission de spermatozoïdes n'est plus observée.

L'hypophysectomie.

La nécessité de l'hypophysectomie préalable pour la recherche de la réaction des mélanophores valables reste la diffi-

culté qui fait rejeter par beaucoup cette réaction biologique et préférer le test de l'émission de spermatozoïdes chez la grenouille mâle entière.

Cependant, la technique de Servantie, Cambar, Moretti et Bonnal, que nous suivons dans ses grandes lignes, ne demande qu'un peu d'habitude et d'adresse. En une heure, on peut facilement opérer une douzaine d'animaux.

L'instrumentation joue un rôle important :

— loupe binoculaire, grossissement 12 à 15 fois, avec éclairage direct;

— plaque de liège sur laquelle on fixera la grenouille, sans la blesser, par des liens élastiques, et deux crochets pour tenir la bouche ouverte, un pour chaque mâchoire;

— un flacon à gros goulot contenant un tampon de coton imbibé d'éther;

— une paire de ciseaux droits à bouts pointus, très fins, et une petite pince à griffes, pour saisir la muqueuse pharyngienne;

— un écarteur en V, fabriqué avec un fragment de corde de violon;

— une pince porte-tampon;

— une paire de ciseaux droits à bouts pointus, pour le morcellement de l'os parabasal;

— une pince à disséquer assez forte;

— un petit bistouri, dont la lame a été obtenue par aplatissement d'un fin poinçon;

— une deuxième pince acérée sans mors pour l'enlèvement en bloc des deux lobes glandulaires de l'hypophyse.

Chez la grenouille, le complexe hypophyso-pituitaire se trouve, comme dans toute la série animale, à la partie inférieure du cerveau. A partir de la muqueuse pharyngienne, on trouve successivement l'os parabasal ou basisphénoïde, une lame cartilagineuse, les méninges, enfin les deux lobes glandulaires, pituitaire proprement dite, qui se trouvent entre

les deux masses diencéphaliques. Avec celles-ci sont établis des rapports vasculaires.

Le repère qui permet de localiser la pituitaire est le milieu de la ligne qui joindrait les orifices des deux trompes d'Eustache.

Le lobe principal, arrondi, est rosé; le lobe intermédiaire, caché par le premier lorsqu'on l'aborde par la voie pharyngienne, constitue une fine bandelette grise tendue transversalement.

Les lobes nerveux se trouvent en avant des précédents. On les laisse en place.

Nous renvoyons à la thèse de Rives pour les détails de l'opération et ses suites. Nous en rappelons les temps principaux, en indiquant les quelques modifications que nous apportons à cette technique.

1° Anesthésie légère : sortir l'animal du flacon dès qu'il cesse les mouvements actifs.

2° Fixation de l'animal sur le dos, bouche ouverte, sous la loupe binoculaire.

3° Section de la muqueuse. L'écarteur limite un champ losangique.

4° Section des trois prolongements de la croix formée par l'os parabasal.

5° Fraction du quatrième prolongement, avec conservation des muscles moteurs de l'œil, par réclinaison en avant du volet osseux.

6° Ouverture de la lame cartilagineuse sous-jacente.

7° Ablation de la pituitaire. Il est indispensable d'enlever tout le lobe intermédiaire en respectant autant que possible les masses diencéphaliques. Pour cela, on peut enlever les deux lobes en saisissant les extrémités latérales du lobe intermédiaire avec les deux pinces à disséquer. Ou bien, en attirant avec une pince à disséquer la masse pituitaire, on sectionne aux ciseaux fins successivement les deux extrémités du lobe intermédiaire.

8° Remise en place du volet formé par l'os parabasal et affrontement des deux lèvres de section de la muqueuse sans suture.

L'intervention elle-même dure moins de cinq minutes; l'animal est utilisable dès que les mélanophores sont bien contractés, pratiquement le jour suivant. La grenouille hypophysectomisée vit aussi bien que la grenouille entière dans nos réservoirs. Nous n'observons qu'une faible mortalité post-opératoire, sauf au début du printemps.

L'épreuve des injections répétées de sérum rapproche, bien entendu, le terme de la vie des animaux en expérience.

Au total, l'animal réactif nécessaire pour rechercher la réaction des mélanophores, la grenouille *Rana esculenta*, malgré quelques difficultés de conservation, difficultés sur lesquelles nous avons insisté, mais qui restent néanmoins relativement peu importantes, permet des conditions d'expérience très pratiques : emploi de plusieurs animaux si besoin est, préparation facile sans nécessité d'asepsie, possibilité d'utilisations répétées, etc.

On se trouve dans des conditions sans égales du fait de l'emploi d'animaux hypophysectomisés et de l'utilisation d'une fonction sans équivalence connue chez l'homme.

III

REACTION DES MELANOPHORES — UTILISATION PRATIQUE COMME TEST DE GROSSESSE — COMPARAISON AVEC LE TEST DE SPERMATOGENESE

Résultats antérieurs.

Bentéjac (thèse Bordeaux, 1938), puis Rives (thèse Bordeaux, 1948), avaient conclu à la spécificité de la réaction des mélanophores comme test de grossesse.

Par la suite, ce test biologique a été employé couramment par le laboratoire de la Clinique obstétricale.

Les premiers résultats publiés (Prof. M. Rivière, J.-L. Jaubert, 1949) confirmaient ceux de Rives : « Le test des mélanophores donne en général satisfaction pour le diagnostic de la grossesse par sa sûreté, son bas prix de revient et la rapidité de ses réponses. »

Les quelques erreurs observées encore avaient pour raison principale l'emploi de l'urine pour le test.

L'injection de sérum dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille paraissait donner des résultats plus sûrs. Aussi, n'avons-nous employé que le sérum. La prise de sang à la patiente, si elle est un peu désagréable, reste cependant bien acceptée. Elle permet la mise en œuvre plus rapide, immédiate même, de la réaction biologique.

De plus, les animaux supportent beaucoup mieux l'injection de sérum que celle d'urine. Ce milieu contient souvent des principes toxiques, et sa fermentation commence rapidement.

Le sérum se conserve plusieurs jours à la température am-

biante, mieux encore en glacière. Pour le transport, on peut ajouter quelques milliers d'unités de pénicilline. Avantage principal, le taux en principes actifs apparaît comme moins sujet à variation.

Pratique du test.

La mise en œuvre du test comporte :

Premier temps. — Vérification de l'animal. L'hypophysectomie remonte au moins au jour précédent. En cas d'urgence, des grenouilles opérées le matin pourront servir l'après-midi.

Chaque animal est susceptible d'être utilisé plusieurs fois, pourvu que son état général reste bon.

On examine au microscope, grossissement 100, la patte postérieure au niveau des membranes interdigitales, face plantaire : les mélanophores, bien espacés, apparaissent comme des points ronds ou ovalaires, ne présentant aucun prolongement. Cet état de contraction correspond au stade 1 d'Hobgen.

On peut cependant admettre quelques mélanophores dilatés au voisinage d'une blessure superficielle de la patte. La vasodilatation intense à son niveau donne à la peau une teinte rouge : les mélanophores ont un aspect échevelé.

Cependant, dans le doute, il faut rejeter l'animal.

Deuxième temps. — Injection dans le sac lymphatique dorsal d'une quantité de sérum représentant 1/10 à 1/20 du poids de l'animal, suivant sa taille (1 cm³ aux grenouilles de 10 g., 1 cm³ 5 à celles de 30 g.).

Certains auteurs préconisent l'injection intrapéritonéale. Les résultats ne semblent pas meilleurs.

Pour éviter le reflux, l'aiguille pénètre à travers la peau et le muscle de la cuisse jusqu'au sac lymphatique dorsal. On met l'animal après injection dans un bocal individuel avec quelques centimètres cubes d'eau.

Troisième temps. — Examen des mélanophores après 1 heure et 1 h. 30. Souvent la dilatation des mélanophores commence plus tôt dans les cas fortement positifs : 30 minutes après l'injection on constate une dilatation nette.

Une réaction positive comporte la dilatation de tous les mélanophores (stades 4 et 5 d'Hogben, c'est-à-dire : mélanophores présentant des ramifications longues et nombreuses (fig. 1).

Fig. 1. — Mélanophore-index, d'après Hogben.

L'établissement de l' « indice mélanophorique », tel que le préconisait encore Rives, nous paraît peu intéressant. Le stade de dilatation dépend davantage du temps écoulé que de la teneur en principe mélanophoro-dilatateur du produit injecté. Nous en reparlerons dans le chapitre suivant au sujet des dosages de l'hormone mélanotrope.

L'appréciation de la réaction par l'examen global de l'animal, tel que le pratiquent Mighorst et Collab., nous paraît difficile et sujette à erreurs. Il y a des variations individuelles de la coloration, même entre des grenouilles hypophysectomisées à mélanophores bien contractés.

La « dilatation préagonique » des mélanophores, sans être obligatoire, existe. Elle s'observait surtout après injection d'urine toxique; avec le sérum, il est rare de voir l'animal mourir à la suite de l'injection. Toutefois, cette dilatation ne peut tromper; il s'agit d'une réaction faible, irrégulière, qui mérite, au maximum, le qualificatif de « douteuse ». On doit vérifier s'il y a mort de l'animal dans les vingt-quatre heures.

Une dilatation irrégulière ou s'arrêtant pour un nombre variable, mais toujours inférieure à 50 p. 100 des mélanophores, à un stade peu élevé (1 et 2 de l'échelle d'Hogben), peut se produire avec plusieurs animaux en bon état. La réaction est « positive faible ». Il faut une certaine habitude pour distinguer cette catégorie de réactions.

La réaction est négative lorsque, après un délai de 2 heures, on n'a pas noté de dilatation des mélanophores.

On observe quelques fausses réactions négatives. L'emploi d'un deuxième animal dans le cas de réaction négative permet de s'assurer du résultat.

Mises à part quelques erreurs de technique possibles, mais qui doivent être évitées, erreurs de tubes, fuite du liquide injecté par le point d'injection, on peut imputer comme causes de non-réaction :

— un état individuel de l'animal (grenouille œdématiée, résorbant mal);

— un taux anormalement faible du principe mélanophoro-dilatateur : grossesse très jeune, ou grossesse peu active (?).

Ces cas restent l'exception.

On peut se fier absolument à une réaction nettement positive. Il n'y a pas de réactions faussement positives.

Une réaction négative peut, par contre, être erronée. L'emploi d'un deuxième animal permet alors de s'assurer du résultat.

Résultats personnels.

Nous avons pratiqué au total 354 réactions des mélanophores chez la grenouille hypophysectomisée pour 233 femmes :

— dans 76 cas, réaction des mélanophores isolée;

— dans 157 cas, réaction des mélanophores associée à la réaction de Galli-Mainini chez la grenouille mâle entière.

Nos 354 réactions des mélanophores se décomposent en :
183 réactions positives :

179 vérifiées exactes :

Grossesses en évolution, 144;
Grossesses interrompues par la suite, 14;
Avortements en cours, 21;

1 erreur confirmée;
3 n'ont pu être vérifiées.

171 réactions négatives :

154 vérifiées exactes :

Pas de grossesse, 130;
Avortements en cours, 24;

12 erreurs confirmées;
5 n'ont pu être vérifiées.

Au total, 5,5 p. 100 d'animaux ayant donné une réaction erronée.

Mais le nombre de réponses fausses s'est élevé en définitive à 6 sur 233 demandes de tests, soit 2,5 p. 100.

Dans ces chiffres, ne sont pas compris les tests pratiqués systématiquement chez des femmes enceintes. Il s'agit seulement des tests demandés pour diagnostic de grossesse.

La réaction positive erronée a été obtenue en octobre 1949 chez une malade ayant un retard de règles de quinze jours environ. Un animal a donné une réponse négative. Chez un deuxième animal, une dilatation irrégulière a été interprétée à tort comme réaction positive. La malade a eu ses règles deux jours après et régulièrement par la suite.

Les réactions faussement négatives s'observent parfois dans les jours qui suivent la date des règles manquantes. Le test devient positif dix à quinze jours après. Quelques-unes sont imputables à l'état de l'animal.

Nous signalons un test faussement négatif chez une malade dont l'histoire clinique est curieuse, sans qu'on puisse apporter d'explication :

Mme M... (fiches 257 et 260). II s'agit d'une II-geste, non mariée, d'état général médiocre, qui allaite son premier enfant âgé de 10 mois. La réaction des mélanophores est négative à deux reprises fin avril (grossesse de 3 mois 1/2 - 4 mois). Le Brouha est positif. A 5 mois, les bruits du cœur sont entendus. Fin juin, la malade avorte d'un fœtus mort depuis peu, de 5 mois 1/2 - 6 mois.

La réaction des mélanophores est très fortement positive dans les conditions que nous avons dites au début de la gestation, à la période où se posent des problèmes cliniques de diagnostic de grossesse. Plus tard, la réaction diminue d'intensité. Nous avons trouvé des réactions négatives chez des femmes enceintes entre le 5e mois et le terme. Elle devient toujours négative au plus tard dans les 20 heures qui suivent l'accouchement (Jaubert-Boutareaud).

Dans les grossesses interrompues, après la mort fœtale, lors même de rétention placentaire, la réaction des mélanophores reste le plus souvent positive.

Dans les grossesses extra-utérines, on a trouvé des réactions positives nettes, mais aussi des réactions positives faibles et même des réactions négatives. On ne peut éliminer la grossesse extra-utérine sur le vu d'une réaction négative.

Voici une de nos observations :

Mme P... (Service Prof. Rivière, fiches 125 et 162). VII-geste; une G. E. U. antérieure. D. R. : 14-18 mai; présente de petites pertes rosées irrégulières, à partir du 8 juin. Le 17 juin, douleur violente du côté gauche. Le 20 juin, réaction des mélanophores négative (2 grenouilles) + 1 animal douteux.

Le 10 juillet, expulsion de caduque. Le 12 juillet, réaction des mélanophores nettement positive (3 animaux). On hésite entre avortement et grossesse extra-utérine. Mise en observation. Une masse latéro-utérine gauche apparaît à côté de l'utérus légèrement augmenté de volume lui-même.

Le 18 juillet, la réaction des mélanophores est négative. Le 19 juillet, crise douloureuse typique. Intervention. Grossesse extra-utérine saignant par l'orifice tubaire. Infarcissement de l'œuf.

La réaction des mélanophores traduit, semble-t-il, le degré de vitalité placentaire :

— villosités choriales vivantes : réaction positive.
— activité placentaire diminuée ou nulle : réaction négative.

Il ne semble pas y avoir de différence pratique avec les tests gonadotropes de grossesse.

Le test de la spermatogénèse.

Depuis bientôt deux ans, nous utilisons, associé à la réaction des mélanophores ou seul, le test de la spermatogénèse provoquée chez la grenouille mâle entière (Galli-Mainini, 1948, H. Hinglais et M. Hinglais, 1948...).

Les résultats obtenus avec ce test, employé comme réaction qualitative, sont dans l'ensemble superposables à ceux donnés par la réaction des mélanophores (1).

Cependant, la régularité de la réponse testiculaire nous a paru discutable; sa sensibilité, moins élevée que celle de la réaction des mélanophores. Aussi est-ce cette dernière qui garde notre préférence pour des dosages plus précis, tels que les demandent des réactions quantitatives.

---

(1) Les résultats obtenus avec le test de la spermatogénèse chez la grenouille mâle dans le diagnostic de la grossesse ont fait l'objet d'une note à la Société de gynécologie et obstétrique, séance du 18 juillet 1951.

IV

DOSAGE DE L'HORMONE MELANOTROPE PENDANT LA GROSSESSE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

Le test positif ou négatif des mélanophores constitue une indication précieuse pour le clinicien, mais il arrive que la réponse ainsi formulée soit insuffisante pour résoudre le problème diagnostique ou pronostique.

L'intensité de la réaction prend alors une valeur considérable; mais comment la déterminer ? L'observation, basée sur l'expérience, est le premier moyen qui s'offre. On voit des réactions fortes, des dilatations rapides, intenses, ou bien des réactions faibles, nettement positives, mais peu poussées, ou bien douteuses.

L'indice mélanophorique. Critique.

Hogben établit en 1922 une échelle pour l'estimation du degré de la dilatation comportant trois stades. Cela demande une certaine habitude et reste assez subjectif. Aussi cet auteur a-t-il bientôt recours à un mode d'expression plus commode des faits, le chiffrage de la réaction.

L' « indice mélanophorique » prétend rendre compte quantitativement de la réaction des mélanophores. Il permet d'obtenir un chiffre par la numération d'un nombre important de mélanophores (100, par exemple) en leur affectant un coefficient de 1 à 5 en rapport avec leur degré de dilatation.

Ce procédé est séduisant, mais il ne peut traduire valablement le taux de principe mélanotrope. « Sa précision n'est pas absolue. » (Rives.)

On peut faire remarquer que l'état des cellules à mélanine

varie surtout dans le temps. Mais l'objection majeure reste que l'expansion mélanophorique constitue esentiellement un phénomène à seuil. Une certaine quantité minima de produit actif, la dose « unité », déclenche la réaction. Celle-ci comporte le passage du stade 1 (mélanophores contractés) progressivement, par les stades intermédiaires, au stade 5 de dilatation terminale. Il faut reconnaître que certains mélanophores restent non modifiés, très rares ou absents dans les réactions fortes, plus nombreux dans les réactions limites. Cependant, la grande majorité des cellules obéit à l'invitation hormonale. Plus celle-ci sera forte, plus grandes seront l'intensité et, surtout, la durée de la réaction.

Mais, baser sur ces faits une mesure du taux hormonal ne permet qu'une approximation fort grossière.

La méthode proposée.

Nous proposons d'appliquer ici une règle générale de dosage biologique : établir la quantité minima de produit qui, chez la moitié au moins des animaux utilisés, donne une réaction franchement positive.

La quantité minima de sérum à action mélanophoro-dilatatrice contiendra l'unité Rana-mélanophores (U. R.). Un simple calcul donnera le taux par litre.

En pratique, on procédera à des dilutions du sérum sanguin avec du sérum physiologique. Le volume de liquide injecté restera constant, un dixième du poids de l'animal; pour une grenouille de 10 g. environ : 1 cm^3, contenant 0,5 cm^3 ou 0,20 cm^3, ou 0,10 cm^3, ou 0,05 cm^3, ou 0,03 cm^3, ..., du sérum du sujet.

Si 0,10 cm^3 est la dose nécessaire et suffisante pour l'obtention d'une réaction positive, c'est qu'il y a au moins 1 U. R. dans 0,10 cm^3, donc plus de 10.000 U. R. par litre (et moins de 20.000, si la réaction est négative pour 0,20 cm^3).

Nous n'avons pas cherché à établir pour quelle dose hormonale minima la réaction est positive, parce que les

unités des intermédines du commerce varient avec les laboratoires.

Résultats.

Nous avons pratiqué des dosages d'hormone mélanotrope d'abord chez des femmes se trouvant en début de grossesse, 2e, 3e et 4e mois, où le recours au diagnostic biologique est le plus fréquent.

Puis, par des dosages aux différents âges de la gestation, nous avons cherché à établir les variations du taux de l'hormone mélanotrope au cours de la grossesse normale.

Les grossesses pathologiques ont également retenu notre attention. D'abord les môles hydatiformes, les dysgravidies, et enfin — dans cette catégorie, nous avons recueilli un nombre important d'observations — les grossesses menacées d'interruption ou interrompues, d'étiologie et de modalités diverses.

Grossesse normale.

Pendant les premières semaines de la gestation, la dilatation des mélanophores n'est obtenue le plus souvent qu'avec des quantités de sérum relativement fortes. Nous avons trouvé de 1.000 à 3.000 U. R. dans 3 cas :

Obs. I-311 : Mme C..., 16 ans. Type infantile; retard de règles de 8 jours; utérus augmenté de volume paraissant gravide. On trouve 1.000 U. R. par litre.

Obs. I-135 : Retard de règles de 8 jours. 2.000 à 3.000 U. R. par litre.

Obs. II-305.

Le test est quelquefois négatif pour des grossesses dans le 1er mois. Nous en avons 4 cas :

Obs. I-108 : Mme L... Retard de règles de 6 jours.

Obs. I-116 : Mme B... On note l'absence d'imbibition gravidique.

Obs. I-156 : Mme D... Retard de règles de 12 jours.

Obs. II-131 : Mme R... Grossesse très jeune chez une nourrice.

Chez ces gestantes, le test est devenu positif (entre 10.000 et 20.000 U. R.) dans les 6 à 10 jours suivants.

Au plus tard dans le 2e mois de la gestation, le taux s'élève rapidement. Dans 3 cas, à cet âge, on a trouvé 10.000 à 20.000 U. R.

Obs. 311 : Mme D... Grossesse de 1 mois 1/2.

Obs. 285 : Mme D... Grossesse de 2 mois.

Obs. 320 : Mme U... Grossesse de 5 semaines.

Au cours des 2e, 3e *et* 4e *mois de grossesse*, nous avons pratiqué chez 24 femmes enceintes normales des dosages de l hormone mélanophoro-dilatatrice dans le sérum.

Au début, nous avons procédé par tâtonnements pour déterminer la dose-seuil. Puis, dans 5 cas, nous avons injecté des doses voisines du seuil à 3 grenouilles pour chaque dilution.

Nous avons déterminé une réaction positive dans le plus grand nombre de cas pour une dilution à 1/20 ou 1/25. La dilution à 1/30 n'a donné que trois réactions positives isolées.

La grossesse normale aux 2e, 3e *et* 4e *mois se manifeste donc habituellement par la présence dans le sérum de la gestante de* 20.000 *à* 25.000 *U. R. par litre.*

Dans un cas de grossesse au 3e mois (Mme G..., obs. I-138), dont l'évolution a été ensuite normale, on a trouvé 40.000 à 45.000 U. R. (test positif à 1/40). La réaction de Brouha chez la lapine avait donné 35.000 U. L.; un prégnandiol urinaire, 2,15 mg.

Dans 3 cas, on a trouvé seulement 10.000 à 15.000 U. R. par litre : Mme S..., obs. I-87; Mme B..., obs. I-128; Mme F..., obs. II-269.

Dans un cas, le test a été positif avec 1 cm3 de sérum, néga-

tif avec la dilution, soit 1.000 U. R. par litre environ : Mme S..., obs. I-153.

Dans un cas, le test a été négatif (obs. I-123) : Mme P..., grossesse de 2 mois 1/2, normale. 5 jours après, on trouvait 20.000 U. R. Il semble qu'il y ait eu une erreur de technique.

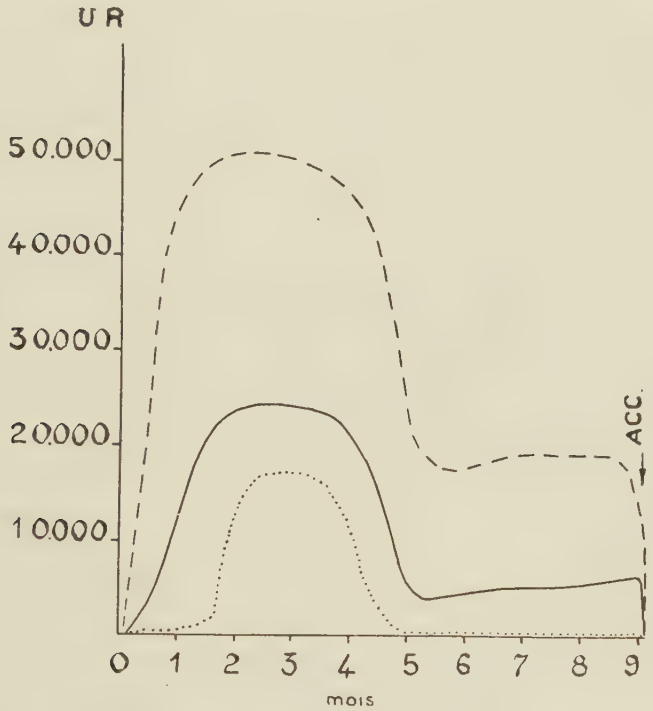

Fig. 2.

Hormone mélanotrope par litre de sérum pendant la grossesse normale (maxima, moyennes, minima).

A la fin du 5e mois, le test est faiblement positif (500 à 1.000 U. R.), quelquefois négatif (5 cas).

Par la suite, au cours du 3e trimestre de la grossesse, la réaction des mélanophores est généralement positive. Le dosage donne suivant les malades 1.000 U. R. à 5.000 U. R. (12 cas), sans qu'on puisse déterminer les raisons de ces différences. On ne peut, en particulier, déterminer un rapport avec l'intensité de la pigmentation gravidique. Nous avons

2 cas de réaction des mélanophores négatives à 7 mois 1/2 et 8 mois.

La présence hormonale disparaît après l'accouchement, dans un délai maximum de 20 heures (Boutareaud-Jaubert). Nous avons trouvé des réactions négatives au cours du travail.

En résumé, le taux de l'hormone mélanotrope pendant la grossesse marque donc un sommet entre 2 et 4 mois. Il est très bas à 5 mois, remonte ensuite de façon variable, reste appréciable entre 6 mois et le terme; enfin, ne permet plus le dosage hormonal après la délivrance.

Les dosages effectués aux différents âges de la grossesse nous permettent d'établir une courbe schématique du taux de l'hormone mélanophoro-dilatatrice dans le sang. (Fig. 2.)

Cette courbe est comparable à celle d'Evans, Kohls et Wonder, représentant les variations du taux des gonadotrophines chez la femme enceinte, ou avec celle établie par H. Hinglais et M. Hinglais pour le taux de « prolan B sérique », au cours de la grossesse, par la réaction classique de A. Brouha.

Môle hydatiforme.

Si dans quelques cas de grossesse normale le taux de l'hormone mélanotrope voisine 50.000 U. R., dans les môles en évolution, le taux dépasse de beaucoup ces chiffres.

Nous ne possédons que 4 observations de môles; dans 3 cas, les réactions quantitatives ont été pratiquées peu après l'expulsion; il s'agissait de môles peu développées, cliniquement méconnues.

Nous avons trouvé 50.000 U. R. dans 2 cas, et 60.000 dans le troisième.

Dans un cas de môle hydatiforme importante, le taux de l'hormone mélanotrope s'élevait à 350.000 U. R. (obs. 181) au moment de l'avortement.

Rapidement après l'expulsion de la môle, le test des mélanophores devient négatif chez ces malades. Pendant 4 mois,

nous avons suivi deux de ces malades au point de vue biologique, en même temps qu'était demandé un test animal chez la lapine. Les réactions sont restées négatives.

Nous n'avons pas recueilli d'observations de chorio-épithéliome.

Dysgravidies.

Chez 6 malades, présentant des vomissements importants au début de la grossesse ayant nécessité l'hospitalisation, nous avons pratiqué le dosage d'hormone mélanotrope.

Dans 4 cas, le taux était normal : 20.000 U. R.

Dans 2 cas, nous avons trouvé le taux fortement augmenté :

— dans l'un : 50.000 U. R. (obs. II-152);
— dans l'autre : 100.000 U. R. (obs. II-349).

Au point de vue clinique, seul ce dernier cas paraissait mériter la qualification de vomissements graves.

Il faudrait confirmer ces résultats, seuls en accord avec les résultats classiques de dosages de prolans.

Chez 3 malades atteintes d'albuminurie, au 8e et 5e mois, les réactions étaient positives avec 1 cm^3 et 0,5 cm^3, négatives aux autres dilutions, soit 1.000 à 2.000 U. R.

Chez 2 malades atteintes d'un diabète ancien, ayant débuté lors d'une grossesse antérieure, on a trouvé :

— test négatif chez une malade à 5 mois de gestation; avortement à 6 mois;

— test négatif à 5 mois, redevenu positif à 6 mois.

Grossesses interrompues ou menacées d'interruption.

Dans les avortements ou menaces d'avortement, dans les rétentions de l'œuf *in toto*, ou seulement de placenta dans l'utérus, la clinique ne peut, bien souvent, arriver à une certitude de diagnostic, moins encore de pronostic, et risque de commettre des erreurs graves quant à la conduite à tenir.

Les épreuves biologiques sont donc sollicitées pour obtenir un élément d'appréciation chiffrée. La réaction de Brouha chez la lapine, par l'emploi de plusieurs animaux, permet le dosage de l'hormone gonadotrope. Le prix de revient élevé, les délais nécessaires pour une réponse valable, constituent des obstacles non négligeables.

La méthode de dosage que nous proposons, par sa facilité de mise en œuvre, par la répétition à peu de frais des tests, par sa rapidité, nous a semblé présenter un intérêt majeur chez cette catégorie de malades dont l'activité placentaire subit des variations intéressantes à connaître.

Dès l'obtention de nos premiers résultats, leur confrontation avec la clinique nous a montré l'impossibilité d'en déduire toujours des conclusions pronostiques ou des indications pour la conduite à tenir. Mais le taux des hormones gonadotropes obtenu par la réaction chez la lapine donne-t-il en pratique des indications aussi précises et absolues que veulent bien le dire ses promoteurs.

La présence de l'hormone mélanotrope, comme celle des prolans, est décelable seulement avec des villosités choriales actives, dans l'organisme féminin.

Ainsi s'explique la persistance des réactions de dilatation des mélanophores observées chez des femmes ayant avorté, mais dont l'utérus a retenu quelques débris placentaires; ou les taux importants d'hormone mélanotrope dans les humeurs de femmes en imminence d'avortement.

Il nous a semblé difficile de porter un pronostic pour une grossesse menacée sur le vu d'un dosage mélanotrope positif, sauf, peut-être, si l'on trouve un taux relativement bas.

Serviteur de la clinique, le dosage biologique ne constitue qu'un élément à interpréter.

Dans le cas où l'on possède des dosages à plusieurs jours d'intervalle, sans doute, les variations du taux de l'hormone mélanotrope donnent-elles des indications meilleures.

Si les résultats fortement positifs ne permettent pas d'affirmer un bon pronostic, les taux indosables, au contraire, ont

une signification plus nette : il n'y a pas d'activité ovulaire. Il en est ainsi des œufs morts *in utero*, — non pas mort du fœtus seulement, mais inactivité des villosités choriales — comme des rétentions de débris placentaires inactifs.

En définitive, dans le cas de taux élevés, le respect du contenu utérin, même s'il se révèle par la suite inutile, et l'essai d'un traitement étiologique s'imposeront. Par contre, une réaction confirmée négative pourra autoriser l'intervention.

Notre expérience porte sur une soixantaine de cas. Nous présentons quelques observations typiques des résultats obtenus.

Mme V... (malade du Prof. Rivière; fiche 293) : 4 grossesses interrompues à 2 et 3 mois, grossesse actuelle de 2 mois environ, paraissant interrompue. Réaction négative. Avortement d'un œuf mort 3 jours après.

Mme G... (Service du Prof. Rivière; fiche 262) : Grossesse au 3e mois, pertes de sang depuis 8 jours. Dosage le 5 mai : 500 à 1.000 U. R. Diminution des pertes le 10 mai. Avortement le 14. Curage.

Mme S. A... (Hôpital militaire; fiche 304). Dernières règles : 31 mars 4 avril. Fin mai, pertes de sang. Contractions utérines. Fièvre. Traitement médical. Arrêt des pertes pendant 2 jours. Dosage : 1.000 à 2.000 U. R. Expulsion de l'œuf 3 jours après.

Mme D... (malade du Prof. Rivière; fiche 351) : Grossesse de 2 mois 1/2. Hémorragies importantes. Dosage : 10.000 à 15.000 U. R. le 29 juin. Les pertes, quoique moins importantes, persistent malgré le traitement médical. Le 2 juillet, recrudescence des hémorragies. Dosage : moins de 500 U. R. Avortement 12 heures après. Œuf mort.

Mme L... (Service du Prof. Rivière; obs. 50-394) : Grossesse de 4 mois 1/2 environ. Douleurs et pertes de sang depuis 10 jours. Col fermé. Le 3 mai, on trouve 10.000 à 15.000 U. R. Le 7 mai,

contractions, avortement d'un fœtus vivant. Rétention placentaire, curage.

Mme P... (Service du Prof. Magendie; obs. 51-126, fiche 270) : Menace d'avortement. Douleurs du bas-ventre. Hémorragies. Dosage : 25.000 à 30.000 U. R. Traitement médical. Arrêt des pertes. La grossesse continue son évolution.

Mme J... (Service du Prof. Rivière; fiche 266) : VI-geste. 2 enfants vivants d'un premier mari. Ensuite 3 grossesses interrompues : 2 avortements à 3 et 4 mois, un mort *in utero* à 8 mois. Grossesse actuelle. Dernières règles : 5 au 10 février. Petites pertes de sang début mai. Dosage : 7.000 à 8.000 U. R. Le 4 mai, Pregnandiol (G.B.S.), 33 mg. Mise en observation. Repos au lit. Les pertes diminuent et disparaissent. Le 11 mai, dosage : 20.000 U. R. Pregnandiol (G.B.S.), 95 mg. La malade part 10 jours après. La grossesse paraît évoluer normalement.

Les dosages de l'hormone mélanotrope, comme tout résultat biologique fourni par le laboratoire, supposent une synthèse clinique dans laquelle ils s'intégrent comme élément d'appréciation. Ils nous ont semblé donner des résultats comparables à ceux obtenus par la réaction quantitative chez la lapine, employée couramment jusqu'ici.

V

L'HORMONE MELANOPHORO-DILATATRICE

S'il est classique d'admettre l'individualité de l'hormone mélanophoro-dilatatrice, des questions restent posées concernant son origine, sa nature, son rôle physiologique, chez les mammifères.

Origine sécrétoire.

La découverte par Allen et par Smith du rôle de l'hypophyse dans la dilatation des cellules à mélanine a été suivie de nombreuses recherches sur l'origine de l'hormone mélanotrope.

Chez les batraciens et les poissons pourvus d'une fonction d'homochromie mobile, les hypophysectomies partielles, les implantations et les injections d'extraits des différents lobes donnent des résultats concordants : le lobe intermédiaire sécrète l'hormone mélanophoro-dilatatrice. Atwell (1919), Hogben et Winton (1922), etc.

Nous avons refait chez *Rana esculenta* quelques expériences sur ce point. Chez cet animal, seule l'ablation, même isolée, du lobe intermédiaire entraîne la rétraction des mélanophores; l'implantation du seul lobe intermédiaire ou l'injection d'extraits de ce lobe ont pour effet une dilatation durable des mélanophores chez la grenouille préalablement hypophysectomisée.

Cependant, l'injection de préparations hypophysaires du commerce, qu'il s'agisse d'extraits de lobe antérieur ou de

lobe postérieur, donne des réactions mélanophoriques fortes.

La présence d'intermédine, non seulement dans les extraits hypophysaires totaux, mais au niveau du lobe antérieur et, surtout, du lobe postérieur, est un fait connu depuis longtemps.

C'est à partir d'extraits du lobe postérieur que Zondeck et Krohn (1932), Jores (1933), Stehle (1934), extraient l'intermédine et la séparent des hormones ocytocique, vaso-pressive et anti-diurétique.

Si, chez les batraciens, la théorie lobaire semble bien régler la question de l'origine de l'hormone mélanotrope, chez les mammifères, elle se pose de nouveau avec des éléments différents : plusieurs auteurs mettent en évidence de l'hormone mélanotrope dans le lobe antérieur et, davantage encore, dans le lobe postérieur : Hogben (1924), Spaul (1925), chez le bœuf; Roth (1932), chez l'homme.

Ces faits s'opposent aux résultats d'expériences d'autres chercheurs : Van Dyke (1926), qui emploie des extraits de portions glandulaires vérifiées histologiquement; Geiling et Lewis (1935), qui pratiquent des cultures de tissu hypophysaire de rat et de souris. Ces auteurs montrent que les extraits du lobe intermédiaire ont seuls une activité mélanophoro-dilatatrice. Ceux du lobe antérieur ou du lobe postérieur restent sans effet.

La spécificité des tests employés pour rechercher la mélanophoro-dilatation a été souvent discutable dans le passé. Cependant, la présence de l'hormone mélanotrope dans les lobes antérieur et postérieur est un fait certain chez de nombreux animaux; chez quelques-uns, du reste, on ne trouve pas de lobe intermédiaire, ou il n'en reste que des vestiges, comme chez l'homme.

La théorie de la diffusion cherche à expliquer ces constatations : l'hormone mélanotrope — intermédine de Zondeck — est sécrétée par le lobe intermédiaire. Elle diffuse secondairement dans les lobes antérieurs et postérieurs.

Mais cette théorie est bientôt attaquée; les recherches histo-

logiques, si elles restent incapables de suivre la formation et l'élimination par hémocrinie des différentes hormones sécrétées par la pituitaire, 13 à 26 suivant les auteurs, mettent en évidence la « colloïde neurocrine ». Celle-ci, formée dans le lobe intermédiaire, paraît contenir de l'hormone mélanotrope en grande quantité. Or, « la diffusion » ne peut expliquer sa présence dans le lobe antérieur, mais seulement dans le lobe postérieur.

Collin et Florentin (1933) admettent la production d'intermédine dans le lobe antérieur par des cellules chromophobes semblables à celles du lobe intermédiaire.

Stutinsky a étudié de façon remarquable dans sa thèse (Paris, 1939) l'anatomie et l'histologie de l'hypophyse de la grenouille. Cet auteur constate que « les cellules du lobe intermédiaire de la grenouille se distinguent nettement de toutes les autres cellules de la glande pituitaire... Le lobe intermédiaire ne justifie que rarement l'appellation de chromophobe; ces cellules étant le plus souvent du type basophile ».

Néanmoins, pour Stutinsky, « chez l'homme, l'explication de Collin et Florentin garde toute sa valeur ».

La sécrétion d'intermédine par le lobe antérieur de l'hypophyse étant admise, on en discute encore cependant l'origine exacte: cellules chromophobes ou cellules basophiles, ou encore cellules embryonnaires. On ne peut trancher absolument la question. Nous citerons la conclusion de Stutinsky : « Le problème de l'origine histologique de l'intermédine n'est pas résolu avec certitude. On peut cependant considérer que, normalement, la *pars intermedia* en produit la majeure partie chez les espèces où cette portion est nettement individualisée. Chez les autres, le lieu de production est le lobe antérieur et, vraisemblablement, dans les deux cas, l'intermédine est sécrétée par la cellule hypophysaire au stade basophile. »

La nature d'hormone hypophysaire du principe mélanotrope étant bien établie, la constatation du taux élevé de cette hormone dans le sang de la femme enceinte, et chez elle

exclusivement, est-elle un argument en faveur de l'hyperfonctionnement hypophysaire pendant la grossesse ?

De nombreux auteurs, et non des moindres, présentant des arguments histologiques et cliniques, se sont déjà faits les défenseurs de l'hyperactivité de la pituitaire pendant la gestation.

L'hormone mélanotrope pourrait bien, nous semble-t-il, fournir un argument de poids à cette thèse.

A moins que sa production ne doive être attribuée, comme il est classique de le faire pour les hormones gonadotropes, devenues « prolans » ou « gonadotrophines choriales », au placenta.

Il est difficile d'être affirmatif dans les réponses à ces questions. On ne peut invoquer aucun argument décisif.

Les cultures de tissu placentaire mises en œuvre selon la technique de Seegar et Gey pourront peut-être, dans un avenir proche, fournir des extraits dont il sera facile de juger l'activité mélanophoro-dilatatrice (1).

Nature de l'hormone mélanotrope.

Les recherches en vue d'isoler et de déterminer les propriétés et la nature de l'intermédine ont été nombreuses.

Nous ne les rappellerons pas.

Les résultats acquis sont insuffisants pour conclure. Il semble bien que le produit obtenu, comme il est courant en matière d'hormone, soit un dérivé de l'hormone naturelle.

Sa nature peptidique est avancée par certains auteurs; sa molécule subirait des modifications sans perdre son activité. La résistance de cette hormone est remarquable. Cela tient probablement à la petitesse relative de sa molécule et explique sa présence dans toutes les préparations hypophysaires, gonadotropes « sériques » ou « choriales », ocytociques, etc.

(1) La grenouille mâle hypophysectomisée sera, d'autre part, un animal réactif préférable à la lapine entière pour juger valablement de la nature gonadotrope des extraits de culture placentaire.

La labilité des hormones du lobe antérieur semble ne pas permettre l'élimination de l'hormone mélanotrope des préparations : on ne trouve pas de préparations d'hormone gonadotrope sans intermédine. Par contre, on possède des préparations où l'intermédine, soit pure, soit associée au principe ocytocique, est séparée des hormones gonadotropes.

Ces faits nous sont apparus lors d'essais de réaction avec les diverses préparations hormonales du commerce. Les deux activités gonadotrope et mélanotrope restent parallèles. Par exemple, avec des doses de 2 ou 3 U. I. de Pregnyl Organon, on obtient une émission spermatique chez la grenouille mâle et la dilatation des mélanophores chez la grenouille hypophysectomisée. Avec 1 U. L, nous avons trouvé les deux tests négatifs.

Par contre, quelques produits ne nous ont donné qu'une action mélanotrope isolée.

Crézé (1949), se basant sur les réactions de séries de grenouilles mâles à deux échantillons hormonaux, l'un de F. S. H., l'autre de L. H. (seul celui-ci a donné des résultats positifs, F. S. H. n'a donné aucune émission de spermatozoïdes), pense que le test spermatogénétique est imputable à L. H., contrairement à ce que pensent certains auteurs.

Avec le sérum de jument gravide, le test gonadotrope apparaît positif du 45e jour au 110e environ. Quant au test mélanotrope, nous n'avons pu obtenir sa positivité qu'irrégulièrement. Il semblerait qu'il y a chez la jument pleine une dissociation gonadotrope-mélanotrope. On se trouve plutôt au voisinage des doses seuils des deux réactions. Avec des extraits de sérum de jument gravide, type Gestyl Organon, les deux tests donnent des réactions parallèles (positives avec 40 U. I. de Gestyl, négatives avec 10 U. I.).

On sait que le sérum de la jument au début de la gestation contient de très grosses quantités d'hormone gonadotrope de type F. S. H.; au contraire, chez la femme enceinte, on trouve surtout du « prolan B » des Classiques, c'est-à-dire L. H.

Ce serait à cette hormone lutéinisante qu'on pourrait imputer la réaction de spermatogénèse comme la réaction folliculaire chez la lapine. L'hormone mélanotrope serait-elle voisine de L. H. ou un produit de désintégration de cette hormone ? C'est poser la question de l'individualité de l'hormone mélanotrope, dont le rôle physiologique, net chez les batraciens, l'est moins chez les mammifères.

Rôle physiologique.

Chez la grenouille, l'hormone mélanotrope, qui mérite vraiment son nom d'intermédine, est l'agent de la mélanocynèse. Il y a action directe sur les mélanophores par voie humorale. Lister, dès 1857, avait montré la nécessité de l'intégrité du système circulatoire pour obtenir le noircissement de l'animal. Une hormone antagoniste, sans doute l'adrénaline, d'origine surrénale, entraînerait la contraction des mélanophores.

Les expériences anciennes d'Abelous et Langlois semblent le démontrer. Cependant, les grenouilles employées par les auteurs n'étaient pas hypophysectomisées.

L'existence d'une hormone surrénotrope ne paraît pas compatible avec l'état rétracté des mélanophores après l'hypophysectomie. Nous avons constaté l'action de l'adrénaline : les mélanophores dilatés se rétractent rapidement. Par contre, chez 3 grenouilles hypophysectomisées dont nous avons cautérisé les surrénales, les mélanophores n'ont pas paru modifiés. La mort est survenue 7 heures, 12 heures, 15 heures après l'intervention.

Wilter (1933), étudiant la réaction des mélanophores sur l'Axolotl, conclut à « un double contrôle : hormonal (hypophysaire) et neuro-hormonal (sympathique) ».

La contraction des mélanophores serait imputable à l'action du sympathique s'exerçant par l'intermédiaire d'une substance hormonale voisine de l'adrénaline et sécrétée par les terminaisons nerveuses.

Cet auteur assimile d'autre part la cellule pigmentaire de Langherans des mammifères aux mélanocytes des batraciens. Il signale l'augmentation des taches pigmentaires au niveau de l'oreille d'une lapine ayant subi une hémi-sympathectomie cervicale. Une mélanisation plus marquée suit rapidement l'installation d'une grossesse chez cette lapine. L'auteur explique le fait par l'hyperactivité hypophysaire gestative.

L'hyperpigmentation localisée signalée par ce même auteur après implantation hypophysaire sous-cutanée n'a pas été retrouvée par Moretti (1948).

Le test des mélanophores a toujours été négatif dans la mélanose de Riclh (L'Epée), comme dans les autres hyperpigmentations : pigmentations raciales, maladie d'Addisson (Bentéjac).

Nous avons pratiqué la recherche de l'hormone mélanotrope chez la lapine pleine. Nous n'avons obtenu aucune mélanophoro-dilatation par l'injection de 1 ou 2 cm³ de sérum à nos grenouilles hypophysectomisées. Nous avons cependant effectué des prélèvements de sang toutes les 48 heures pendant les 15 premiers jours de la gestation de deux lapines, après plusieurs essais sans résultat chez des animaux à des périodes diverses de la gestation.

Nos résultats ne permettent pas de conclure toutefois à l'absence d'intermédine chez la lapine. Son taux peut rester faible, en deçà du seuil nécessaire à la réaction. C'est également ce qui doit se produire dans les cas de réaction négative chez la jument.

Mighorst, Stolte, de Roo et Creutzberg ont trouvé des réactions positives chez l'homme porteur d'un adénome basophile de l'hypophyse, chez une femme à métabolisme basal très augmenté, chez une malade qui avait reçu des injections de progestérone et dont l'ovaire présentait des follicules kystiques persistants.

Mais ces résultats demanderaient confirmation pour servir de preuve à une origine hypophysaire de l'hormone mélanotrope.

Le procédé de lecture macroscopique du test, tel que le pratiquent les auteurs, peut laisser supposer quelques erreurs.

Pour ce qui est seulement de l'action attribuée à la progestérone sur la réaction des mélanophores, nous pouvons apporter plusieurs réactions négatives après injections répétées de progestérone. Du reste, le taux de la progestérone n'augmente-t-il pas régulièrement jusqu'au terme; alors que, nous l'avons montré, le taux de l'hormone mélanotrope, après une ascension importante au premier trimestre de la gestation, reste peu élevé, sinon indosable, dans les derniers mois.

L'existence de réactions des mélanophores positives dans le cas d'ovaires polykystiques serait plus intéressante. On a signalé chez ces malades, des pigmentations à type gravidique.

La nature hypophysaire de l'hormone mélanotrope de la femme enceinte paraît certaine. Les modifications pigmentaires observées pendant la grossesse, quelquefois accentuées, ont seules pu être attribuées à son action, sans toutefois qu'apparaisse un rapport quantitatif avec le taux de cette hormone.

Des expériences récentes semblent attribuer aux œstrogènes en quantité importante un rôle dans l'apparition de troubles pigmentaires. Karnaky (1942), administrant des œstrogènes pendant la grossesse, pour essayer de modifier le taux des hormones gonadotropes, a observé chez les fœtus eux-mêmes une pigmentation très marquée de la ligne abdominale, des aréoles, etc. Barbarossa et Pende (1950), faisant ingérer à des cobayes mâles et femelles des œstrogènes pendant six semaines à doses moyennes, notent également l'apparition de pigmentation des mamelles, surtout chez les femelles.

Or, ces auteurs trouvent à l'examen histologique de l'hypophyse de leurs animaux une hyperplasie marquée de la *pars intermedia* qui présente les signes d'une hyperactivité sécrétoire.

Bimes (1944), étudiant l'histologie de la pituitaire chez le cobaye, note de même, pendant la plus grande partie de la

gestation, au niveau du lobe intermédiaire, les signes d'une « exaltation de l'activité hypophysaire non gonadotrope » [1], imputable, à son avis, à une action de la folliculine.

Ainsi, les faits que nous venons de rappeler paraissent bien, à première vue, fonder l'hypothèse d'une sécrétion de l'hormone mélanotrope, pendant la grossesse, à type de sécrétion compensatrice ou réactionnelle : 1° à une hypoactivité du lobe antérieure de la pituitaire; 2° à la présence d'œstrogènes en quantité importante, baignant tout l'organisme.

Admettrons-nous alors la sécrétion des hormones gonadotropes par le placenta ? Beaucoup d'auteurs modernes se rallient à cette opinion. Or, les preuves décisives manquent.

Pourquoi ne pas attribuer également une origine placentaire à l'hormone mélanotrope ? La sécrétion d'œstrogènes par le placenta n'est pas non plus démontrée, au contraire. Et pourtant, combien l'admettent sans discussion...

Nous pensons en définitive que l'histologie hypophysaire n'a pas dit son dernier mot; qu'il est nécessaire de réserver son opinion en ces matières.

Nous mettrons donc en parallèle l'avis si logique de Zondek (1937), contraire aux théories couramment admises, sur l'origine des hormones gonadotropes : « Parce que, dans la grossesse, on ne trouve pas d'hormones gonadotropes en quantité appréciable dans le lobe antérieur, mais qu'elles apparaissent en grande quantité dans le placenta, on en a conclu que leur origine est placentaire. Mais il est difficile de comprendre pourquoi le rôle de la pituitaire changerait pendant la grossesse, aussi bien que lors du chorio-épithéliome ou des tumeurs malignes du testicule. La

---

(1) Signalons que l'intermédine ne semble pas avoir d'action thyréotrope. Chez la grenouille hypophysectomisée, de fortes doses d'intermédine Choay n'ont pas modifié l'allure hypoplasique de l'image thyroïdienne.

Nous remercions le Docteur J. Rivière qui s'est chargé de ce contrôle histologique.

présence peu importante d'hormones gonadotropes dans la glande ne prouve pas l'absence de fonction sécrétoire. »

Du choc des idées doit sortir la vérité, c'est-à-dire la compréhension réelle des faits. Nous pensons que des observations nouvelles permettront bientôt des explications plus complètes, que la connaissance plus précise des problèmes de l'hormone mélanotrope permettra de percer les mystères de l'équilibre endocrinien de la gestation.

Conclusion.

L'hormone mélanotrope n'a été mise en évidence régulièrement que dans les humeurs de la femme enceinte, également dans le sérum de la jument au début de la gestation, jamais chez la lapine. Cependant, ces faits, comme la présence de cette hormone dans l'hypophyse des mammifères et des oiseaux, nous laisse supposer que nos moyens d'investigation sont beaucoup trop grossiers pour permettre sa mise en évidence à des taux peu élevés.

Nous voudrions pouvoir concentrer l'hormone mélanotrope. Malgré quelques essais décevants — concentration sous vide, essai d'extraction par l'alcool et l'acétone — nous pensons qu'il y a là un domaine à explorer.

CONCLUSIONS GENERALES

Après de nombreux auteurs, nous avons utilisé la réaction des mélanophores chez la grenouille hypophysectomisée — *Rana esculenta* — comme test de grossesse.

Les résultats obtenus confirment les qualités de ce test. Le pourcentage d'erreurs est très faible; il s'agit toujours de fausses réactions négatives. Une expérience rapidement acquise permet d'éliminer les « dilatations préagoniques », seules causes d'erreurs, d'ailleurs rares depuis l'emploi systématique du sérum du sujet au lieu de l'urine.

Nous proposons une méthode rationnelle de dosage du principe mélanotrope permettant l'utilisation pratique du test comme réaction quantitative au cours de la grossesse normale et pathologique.

Les résultats obtenus, sans prétendre atteindre une précision absolue inconnue en biologie, peuvent fournir une aide précieuse au clinicien pour l'établissement du diagnostic, du pronostic ou de la conduite à tenir dans la grossesse pathologique.

Nous voudrions enfin attirer l'attention des chercheurs sur les problèmes posés par le principe mélanophoro-dilatateur. Nous pensons que sa présence inexpliquée chez la femme enceinte permettra peut-être d'arriver à éclairer d'un jour nouveau l'équilibre endocrinien de la gestation. Nous avons tenté de mettre en lumière les faits qui pourraient servir de base à des travaux ultérieurs.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriers le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :

Le Président,

M. RIVIÈRE.

Vu : *Le Doyen*,

G. PORTMANN.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 13 juillet 1931.

Le Recteur de l'Académie,

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Abelous (J.-E.). — Les troubles de la pigmentation de la grenouille à la suite de la destruction des glandes surrénales. *C. R. Soc. biol.*, 1904, 56, 952.

Abelous (J.-E.) et Langlois (P.). — Note sur le fonctionnement des capsules surrénales chez la grenouille. *C. R. Soc. biol.*, 1891, 43, 792.

— Fonction des capsules surrénales. *Arch. physiol. norm. et pathol.*, 1892, 4, 269 et 465.

Adler (L.). — Metamorphosestudien an Batrachierlarven. Extirpation endocriner Drüser. Extirpation der Hypophyse. *Arch. f. Entw.*, 1914, 39, 21.

Allen (B. M.). — Hypophysis (ant. lobe) and thyroïd; results of extirpation in tadpoles. *Science*, 1916, 44, 755.

— Transplantation d'hypophyse de *Rana pipiens* adulte à des têtards. *Science*, 1920, 52, 274.

— Source of pigmentary hormone of amphibian hypophysis. *Proc. soc. exp. Bio. a. Med.*, 1931, 27, 504.

Atwell (W. J.). — On the nature of the pigmentation changes following hypophysectomy in frog larva. *Science*, 1919, 49, 48.

Babin (R.), Moretti (G. F.) et Rives (M.). — Concentration de l'hormone mélanophorodilatatrice dans les urines. *C. R. Soc. biol.*, 1947, 141, 894.

Barbarossa (C.) et Pende (T.). — Modificazioni istologiche della pars intermedia ipofisaria da somministrazione di estrogeni. *Archivio ' E. Maragliano ' di Pat. e Clin. Genoa*, 1950, 5, 27.

Barry (R.). — Les troubles de la pigmentation d'origine hypophysaire. Thèse Paris, 1938 (Médecine).

Bentéjac (J.-Y.). — Le test des mélanophores chez la grenouille. Thèse Bordeaux, 1938 (Médecine).

Besson (S.). — Les cellules pigmentaires du tégument externe chez la grenouille. Thèse Nancy, 1944 (Sciences).

— Sensibilité de la grenouille hypophysectomisée à l'hormone hypophysaire mélanotrope. *Bull. Soc. sc. Nancy*, 1947, 6, 971.

Bimes (C.). — Les modifications gravidiques de la glande pituitaire chez le cobaye. Essai d'interprétation. *Ann. d'endocrinologie*, 1944, 5, 148.

Binet (L.), Verne (J.) et Luxembourg (F.). — Les mélanocytes de l'écaille du poisson, réactif *in vitro* pour le diagnostic biologique de la grossesse. *C. R. Soc. biol.*, 1934, 116, 1241.

Blackstad (T. W.). — Depigmentation in *Rana temporaria* tadpoles as a result of methylthiouracil treatment. *J. of Endocrinology*, 1949, 6, 23.

Bonnal (R.). — Hypophyse et pigmentation intra-oculaire. Thèse Bordeaux, 1946 (Médecine).

Broustet (P.). — Réflexions sur la pathologie de l'hypophyse antérieure. *Europe médicale*, avr.-mai 1938.

Broustet (P.) et Saric (R.). — Comment arriver au diagnostic de l'insuffisance fonctionnelle du lobe antérieur de l'hypophyse. *Gaz. méd. France*, 15 oct. 1938.

Burgos (M. H.). — Estudio histológico del testículo del sapo hipofiso privo. *Rev. Soc. Argentina de Biologia*, 1949, 25, 206.

Cambar (R.). — L'ablation de l'hypophyse chez la grenouille. Technique. Intérêt biologique. Séance inaug. Soc. linnéenne de Bordeaux, janv. 1944.

Collin (R.). — La neurocrinie hypophysaire. Etude histophysiologique du complexe tubéro-infundibulo-pituitaire. *Arch. morph. gén. et exp.*, 1928, 28.

- L'origine histologique des hormones post-hypophysaires. L'intermédine. *C. R. Soc. biol.*, 1933, 112, 1351.

L'hypophyse. Thomas, édit., Nancy, 1937.

— Innervation de la glande pituitaire. Hermann et Cie, édit., Paris, 1938.

Les hormones. Albin Michel, édit., Paris, 1938.

Collin (R.) et Drouet (P.). — Le lobe antérieur de la glande pituitaire et la réaction des mélanophores. *C. R. Soc. biol.*, 1932, 110, 1151.

— Présence d'intermédine dans le *tuber cinereum* du cobaye. *C. R. Soc. biol.*, 1933, 112.

— Présence dans l'urine de certains malades d'un principe mélanophorodilatateur. Son application comme test de fonctionnement hypophysaire. *Rev. franç. endocrinologie*, 1933, n° 3, 161.

— Action de certains extraits hypophysaires sur les mélanophores de la grenouille. *C. R. Soc. biol.*, 1935, 118, 1008.

Collin (R.) et Florentin (P.). — La réaction des mélanophores au cours de la gestation. *C. R. Soc. biol.*, 1933, 113, 1218.

— Présence d'intermédine chez les têtards très jeunes de *Rana temporaria*. *C. R. Assoc. anat.*, 1933.

Courrier (H.) et Dognon (A.). — Concentration des gonadotrophines urinaires par moussage. *C. R. Soc. biol.*, 1932, 209, 242.

Courrier (R.) et Poumeau-Delille (G.). — Concentration de la gonadotrophine urinaire de l'homme castré par le procédé des mousses. *C. R. Soc. biol.*, 1941, 135, 1034.

Crézé (J.). — Sensibilité du testicule des batraciens à l'hormone lutéinisante hypophysaire. *C. R. Soc. biol.*, 1949, 143, 1331.

Dekansky (J.). — The kaolin-adsorption method for the quantitative assay of urinary gonadotrophins. *The Brit. J. Exp. Path.*, London, 1949, 30, 272.

Dingemanse (E.). — Pregnancy diagnosis with hypophysectomised frogs. *Arch. Internat. Pharmac. Therap.*, 1948, 77, 44.

Evans (H. M.), Kohls (C. G.) and Wonder (D. H.). — Gonadotrophic hormone in the blood and urine of early pregnancy. *J. of the American Med. Assoc.*, 1937, 108, 287.

Florentin (P.). — L'excrétion de la colloïde pituitaire chez le crapaud (*Bufo vulgaris*). *C. R. Soc. biol.*, 1934, 117, 185.

Florentin (P.) et Stutinsky (F.). — Modifications cytologiques de la glande pituitaire des grenouilles maintenues à l'obscurité. *C. R. Soc. biol.*, 1936, 122, 674.

Frank (S.). — Histophysiologie de la préhypophyse chez le cobaye. *C. R. Soc. biol.*, 1935, 119, 411 et 419.

Galli-Mainini (C.). — Pregnancy test with male batrachia. *Endocrinology*, 1948, 43, 349.

— Pregnancy test using the male batrachia. *J. of Am. Med. Assoc.*, 1948, 138, 121.

Geiling (E. M.) and Lewis (M. R.). — Further informations regarding the melanophore hormon of the hypophysis. *Amer. J. Physiol.*, 1935, 113, 534.

Gentes. — Recherches sur l'hypophyse et le sac vasculaire des vertébrés. *Soc. sc. Arcachon*, 1907.

Gey (G. O.), Seegar (G. E.) and Hellman (L. M.). — Production of gonadotrophic substances (prolans) by placental cells in tissue culture. *Science, N. Y.*, 1938, 88, 306.

Hinglais (H.) et Hinglais (M.). — Emploi de la grenouille mâle adulte indigène pour la recherche et éventuellement le dosage des gonadotrophines hypophysaires ou chorioniques. Application au biodiagnostic chez la femme et la jument. *C. R. séances Acad. sciences*, 1948, 226, 1041.

— Courbe statistique du prolan B sérique pendant la grossesse (unité ovaire-lapine). Applications pratiques. *C. R. Soc. biol.*, 1949, 143, 55.

— Emploi des amphibiens mâles pour la recherche des gonadotrophines. Action des doses massives répétées sur la migration spermatique. Action de l'adrénaline. *C. R. Soc. biol.*, 1949, 143, 809.

Hogben (L.). — The pigmentary effector system. Oliver and Boyd, London, 1924.

— The pigmentary effector system. IV. A further contribution to the role of the pituitary secretion in amphibian colour response. *British J. exp. Biol.*, 1924, 1, 249.

Hogben (L.) and de Beer. — Studies on the pituitary. Localisation and phyletic distribution of active material. *Q. J. exp. Physiol.*, 1925, 15, 163.

Hogben (L.) and Slome (D.). — Pigmentary effector system. VI. The dual character of endocrine coordination in amphibian colour change. *Proc. Roy. soc. London*, 1931, 108, 10.

Hogben (L.) and Winton (F. R.). — The pigmentary effector system. I. Reaction of frog melanophorees to pituitary extracts. *Proc. Roy. Soc. London*, 1922, 93, 318.

— The pigmentary effector system. III. Colour response in the hypophysectomised frog. *Proc. Roy. Soc. London*, 1923, 95, 15.

Houssay (B.-A.). — Recherches expérimentales sur l'hypophyse de la grenouille. *J. physiol. et pathol. génér.*, 1917, 17, 406.

Houssay (B.-A.) et Ungar (I.). — Action de l'hypophyse sur la coloration des batraciens. *C. R. Soc. biol.*, 1924, 91, 318.

Jaubert (J.-L.) et Boutareaud (J.). — Le test des mélanophores de la grenouille hypophysectomisée dans le post-partum et le post-abortum. *Bull. Ass. gyn. obst.*, 1949, 1, 385.

Jeanneney (G.), Servantie (L.), Hirtz (G.) et Bentéjac (J.-Y.). — Diagnostic biologique des hyperpituitarismes par l'étude de la mélanophorodilatation provoquée chez la grenouille hypophysectomisée. *Bull. Acad. méd.*, 1939, 121, 762.

Jores (A.). — Ueber das Melanophorenhormon. *Klin. Wschr.*, 1932, 11, 2116.

— Ueber die Funktionen des Pigmenthormones im menschlichen Organismus. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.*, 1933, 45, 166.

— Untersuchungen über das Melanophorenhormon und sein Nachweis im menschlichen Blut. *Z. exp. Med.*, 1933, 87, 266.

— Untersuchungen über die Funktion des Pigmenthorman im Warmbluterorganismus. *Z. exp. Med.*, 1935, 97, 207.

— Welche Schlüsse lassen sich aus einer mit menschlichen Harn positiven Melanophorenreaktion ziehen ? *Klin. Wschr.*, 1936, 1433.

Jores (A.) und Helbrun (O.). — Ueber das Verhalten des Melanophorenhormon im menschlichen Blut während der Gestationsphasen. *Arch. f. Gynäk.*, 1933, 153, 243.

Karnaky (K. J.). — Echec du diéthystilboestrol dans les tentatives de modification des résultats du test de Friedman pour le diagnostic de la grossesse. *Am. J. of Obst. and Gyn.*, 1948, 3, 553.

Karnaky (K. J.). — OEstrogènes et gestation. *South Med. J.*, 1942, 35, 838.

Konsuloff (S.). — Schnelldiagnose der Schwangerschaft durch die Melanophorenreaktion. *Klin. Wochenschr.*, 1934, 776.

— Das Melanphorenhormon im Urin. *Klin. Wochenschr.*, 1934, 13, 490.

— Die Fischschuppen als Testobjekt für die Melanophorenreaktion. *Z. exp. Med.*, 1936, 99, 109.

Lambillon (J.) et Lejeune (A.). — La réaction d'expansion des chromatophores de la grenouille peut-elle servir de test fonctionnel post-hypophysaire ? *C. R. Soc. biol.*, 1938, 128, 1158.

Landsgrebe (F. W.) and Waring (H.). — Intermediate lobe pituitary hormone. *Quart. J. exp. Physiol.*, 1941, 31, 31.

L'Epée (P.). — La mélanose de Riehl. Thèse Bordeaux, 1946 (Médecine)

Lister (J.). — On the cutaneous pigmentary system of the frog. *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, 1857, 148, 627.

Luxembourg (F.). — Hormone mélanotrope et grossesse. Thèse Paris, 1937 (Médecine).

Marañon (G.), Richet (Ch.), Sourdel et Netter (H.). — Les troubles pigmentaires d'origine hypophysaire en clinique humaine. *Presse médicale*, 1937, 104, 1883.

Mighorst (J. C. A.), Stolte (L. A. M.), De Roo (P. H.) et Creutzberg (F.). — The value of the melanophore reaction in *Rana esculenta* (Konsuloff reaction) as a pregnancy test. *Acta Endocrinol.*, 1949, 2, 97.

Moretti (G.-F.). — Effets de l'implantation d'ultra-filtres contenant de l'hormone mélanophorodilatatrice sous la peau des mammifères. *C. R. Soc. biol.*, 1947.

Oldham (F. K.), Calloway (N. O.) and Geiling (E. A. K.). — The melanophore hormone. *Ergb. Physiol.*, 1941, 144, 557.

Richet (Ch.), Marañon (G.) et Rymer (M.). — Pathologie de l'hypophyse. Baillière et fils, édit., Paris, 1948.

Rives (M.). — Un nouveau test de grossesse. La réaction des mélanophores chez la grenouille hypophysectomisée. Thèse médecine Bordeaux, 1947.

Rivière (M.). — Les équilibres endocriniens au cours de la période gravido-puerpérale. *J. de méd. Bordeaux*, 1942, p. 593.

Rivière (M.) et Jaubert (J.-L.). — Notre expérience du test des mélanophores chez la grenouille hypophysectomisée comme test de grossesse. *Bull. Ass. gyn. obst.*, 1949, 1, 384.

Rivière (M.), Jaubert (J.-L.) et Seiglan (P.). — Le test de la spermatogénèse chez *Rana esculenta*. Note à la Société d'obstétrique et de gynécologie de Bordeaux, 18 juill. 1951.

Roth (A.). — Ueber die Melanophorenwirksamkeit des menschlichen Hypophysenvordelappens. *Zblt. Path.*, 1932, 54, 234.

Seegar (G. E.) and Gey (G. O.). — The production of hormones by human placental cells in continuous tissue culture. *Am. J. Physiol.*, 1940, 129, 459.

Serdaris (G.). — Technique et interprétation des réactions biologiques pour le diagnostic de la grossesse normale et pathologique. *Paris médical*, 1935, p. 277; 1936, p. 128.

Servantie (L.), Cambar (R.), Moretti (G.-B.) et Bonnal (R.). — Technique de l'hypophysectomie chez la grenouille. Mise en application du test des mélanophores. Causes d'erreurs. Intérêt. *Biologie médicale*, 1947, 36, 19.

Servantie (L.) et Moretti (G.-B.). — Le mélanophorodiagnostic de la grossesse : application et valeur. *Sem. hôp. Paris*, 1948, 42, 642.

Severinghaus (A. E.). — A suggestive correlation of cytological changes with secretory activity in the cells of the normal human anterior hypophysis. *Anat. Rec.*, 1935, 61, 61.

Shen (T.-C.-R.). — Sur la pharmacologie des mélanophores de la grenouille. Rôle de l'hypophyse. *C. R. Soc. biol.*, 1937, 126, 433.

— Rôle de l'hypophyse dans l'action des substances pharmacologiques sur les mélanophores de la grenouille. *C. R Soc. biol.*, 1938, 128, 1170.

Smith (P. E.). — Ablation of the hypophysis in frog embryos. *Science*, 1916, 44, 280.

— The pigment changes in frog larvae deprived of the epithelial hypophysis. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1919, 16, 74.

Spaul (E. A.). — Experiments of the localisation of the substances in pituitary extracts responsible for metamorphic and pigmentary changes in Amphibia. *Brit. J. exp. Biol.*, 1925, 2, 427.

Stehle (R. L.). — Die Melanophoren-erveitternde Wirkung des Hypophysenextraktes. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, 175, 466.

— Methods for obtaining preparation of melanophore hormone of pituitary gland. *Ergeb. Vitamin. u. Hormonforsch.*, 1938, 1, 114.

Stutinsky (F.). — Contribution à la physiologie hypophysaire des batraciens. Les corrélations opto-pituito-mélanocytiques chez la grenouille. Thèse Paris, 1939 (Médecine).

— Effets de l'éclairement continu sur la structure de la glande pituitaire de la grenouille. *C. R. Soc. biol.*, 1936, 123, 421.

— Neurocrinie hypophysaire et « réflexe photo-pituitaire » chez la grenouille. *C. R. Soc. biol.*, 1938, 127, 409.

Swingle (W. W.). — Die Beziehungen der Pars Intermedia der Hypophyse und der Glandula Pinealis zu Pigmentveränderungen der Anurenlarven. *Anat. Rec.*, 1921, 21, 87.

Van Dyke (H. B.). — The physiology and pharmacology of the pituitary body. Univ. Chicago Press, 2e éd., 1940.

Veil (C.). — Mécanisme du changement de couleur chez les poissons. *C. R. Acad. sc.*, 1935, 201, 914.

— Hypophysectomie et changement de couleur chez le poisson-chat. *C. R. Soc. biol.*, 1937, 124, 111.

— Action simultanée de l'adrénaline et de l'intermédine sur les mélanophores de la carpe. *C. R. Soc. biol.*, 1938, 127, 44.

Veil (C.) et May (R.-M.). — Hypophysectomie et changement de couleur chez la torpille (*Torpedo marmorata*). *C. R. Soc biol.*, 1937, 124, 917.

Verne (J.). — Hypophyse et pigmentation. L'hormone mélanotrope. *In* Régulations hormonales. Baillière, édit., Paris, 1937.

Vilter (V.). — Les rapports entre le contrôle humoral et neuro-humoral de la pigmentation mélanique de l'axolotl. *C. R. Soc. biol.*, 1933, 112, 1653.

— Contrôle sympathico-hypophysaire de la pigmentation mélanique chez les mammifères. *C. R. Soc. biol.*, 1933, 113, 1482.

Waring (H.) and Landgrebe (F. W.). — Hormones of the intermediate lobe. *In* « The Hormones » (chap. viii, p. 484), edited by G. Pincus and K. V. Thimann. Academic Press Inc. Publishers, New-York, 1950.

Weiss. — Contribution à l'étude histologique de la glande pituitaire du cobaye à l'état normal, au cours de la gestation et dans le post-partum. Thèse médecine Nancy, 1934.

Wolff (E.). — Rôle de l'hormone des mélanophores dans le déclenchement du travail. *Zeit. f. Geb. u. Gyn.*, 1938, 116, 420.

Zondek (B.). — Gonadotrophic hormone in the diagnosis of chorioepithelioma. *J. Am. Med. Assoc.*, 1937, 108, 607.

Zondek (B.) und Krohn (H.). — Hormon des Zwischenlappens der Hypophyse (Intermedin). *Klin. Wschr.*, 1932, II, 849 und 1293.

Dépôt légal effectué en 1951 (3e trimestre).

25892 — Imprimeries DELMAS, Bordeaux (31.0192) — 1951